

2-Methoxyphenylpiperazine derivatives

Patent Number: [EP0496692](#)

Publication date: 1992-07-29

Inventor(s): ORJALES VENERO AURELIO [ES]; ALONSO CIRES LUISA [ES]

Applicant(s): ESPANOLA PROD QUIMICOS [ES]

Requested Patent: [ES2027898](#)

Application Number: EP19920500008 19920123

Priority Number (s): ES19910000182 19910124

IPC Classification: C07D207/34; C07D207/40; C07D213/82; C07D295/12; C07D295/18; C07D295/22; C07D333/20; C07D333/24; C07D333/28; C07D333/38

EC Classification: [C07D207/40D](#), [C07D209/42](#), [C07D213/82](#), [C07D295/12B1D2](#), [C07D295/12B1D4](#), [C07D307/68](#), [C07D333/24](#), [C07D333/28](#), [C07D333/38](#)

Equivalents: [JP4321677](#), [PT97510](#)

Cited Documents: [EP0343961](#); [EP0186796](#); [EP0104614](#); [US3466287](#); [EP0385043](#); [EP0434561](#)

Abstract

New 2-methoxyphenylpiperazine derivatives are described with the following general formula: where A is a carbonyl group, an alkylaminocarbonyl or alkylaminomethylene group, and B is a substituted aryl, heteroaryl substituted or otherwise, arylalkyl, heteroarylalkyl or cycloalkyl group, and their pharmaceutically acceptable addition salts. These compounds have a pharmacologic activity at the level of serotonin 5-HT1A receptors.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



REGISTRO DE LA
PROPIEDAD INDUSTRIAL
ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: ES 2 027 898

⑫ Número de solicitud: 9100182

⑬ Int. Cl. 5: C07D 295/135

//A61K 31/495

⑫

PATENTE DE INVENCION

A6

⑭ Fecha de presentación: 24.01.91

⑮ Titular/es: Fábrica Española de Productos
Químicos y Farmacéuticos, S.A. (FAES)
Máximo Aguirre, 14
48940 Leioa-Lamiaco, Vizcaya, ES

⑯ Fecha de anuncio de la concesión: 16.06.92

⑰ Inventor/es: Orjales Venero, Aurelio y
Alonso Cirés, Luisa

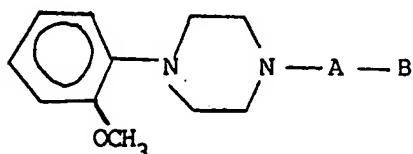
⑯ Fecha de publicación del folleto de patente:
16.06.92

⑲ Agente: Isern Cuyas, María Luisa

⑳ Título: Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la 2-metoxifenilpiperacina.

㉑ Resumen:

Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la 2-metoxifenilpiperacina, de fórmula general



en donde A es un grupo carbonilo, un grupo alquilaminocarbonilo o alquilaminometileno, y B es un grupo arilo sustituido, heteroarilo sustituido o no, arilalquilo o cicloalquilo, así como sus sales de adición farmacéuticamente aceptables. Estos compuestos presentan actividad farmacológica a nivel de receptores 5-HT_{1A} de serotonina.

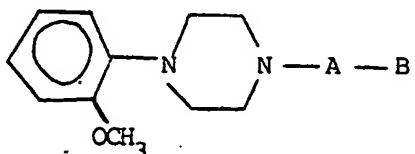
DESCRIPCION

De acuerdo con la bibliografía referente a la amina referenciada con II, en la descripción se encuentra que se ha hecho reaccionar dicha amina con cloruros de ácidos orgánicos totalmente distintos a los empleados en la presente memoria (EP 323.303; R.A. Glennon, A.N. Naiman, R.A., Lyon, M. Titeler; J. Med. Chem., 1988, 31 (10), 1968 -71). Los procedimientos empleados, aunque siguen una vía que podríamos definir como clásica, no pueden considerarse como una anticipación del procedimiento descrito en la presente memoria, ya que, como es conocido por cualquier persona perita en la materia, al establecerse una nueva reacción deben ajustarse cuidadosamente las condiciones para los reactivos empleados. El procedimiento a que se refiere la invención no ha sido descrito ni publicado con anterioridad.

La presente invención se refiere a una serie de nuevos derivados de la 2-metoxifenilpiperacina, de fórmula I y sus sales de adición con ácidos farmaceúticamente aceptables.

15

20



(I)

25

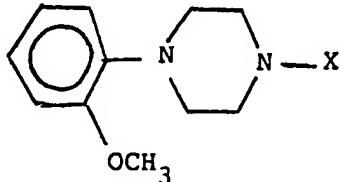
En la fórmula I, A es un grupo -CO-, un grupo -(CH₂)_nHNCO-, con valores de n comprendidos entre dos y cuatro, o un grupo -(CH₂)_nHNCH₂-, con valores de n comprendidos entre dos y cuatro, y B es un grupo arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o cicloalquilo, que puede estar sustituido o no por un halógeno, preferentemente cloro, y/o por un grupo metoxi, metilo o amino. Entre los ácidos farmaceúticamente aceptables para la preparación de sales de adición se encuentran los ácidos clorhidrico, fumárico, oxálico y similares.

35

El procedimiento de preparación a que se refiere esta patente consiste en la reacción de una amina de fórmula

35

40



(II)

45

donde X puede ser hidrógeno o un grupo alquilenamino, en el que la cadena carbonada contiene dos, tres o cuatro átomos de carbono, con un cloruro de benzoilo sustituido en una o varias posiciones por un halógeno, un grupo amino o un grupo metoxi; o con el cloruro de un ácido heteroaromático, en el que el heteroátomo puede ser un oxígeno, un azufre o un nitrógeno, que forma parte de un ciclo de cinco o seis eslabones y que puede estar sustituido por uno o mas grupos metilo, un halógeno que puede ser cloro, o un anillo aromático; o con el cloruro de un ácido ciclo- o bicicloalcanoico o -alquenoico. La reacción tiene lugar en presencia de un disolvente orgánico apropiado como diclorometano, tetrahidrofurano o éter, a temperatura ambiente, en medio básico por adición de trietilamina, piridina, bicarbonato sódico u otras bases orgánicas o inorgánicas.

50

Los compuestos en los que A es un grupo alquilaminometileno, se obtienen por reducción de los correspondientes derivados alquilaminocarbonilo, con un agente reductor apropiado, como el hidruro de litio y aluminio, sodio y borohidruro sódico.

55

En un estudio inicial se ha determinado la afinidad de los compuestos descritos en la presente invención por los receptores 5-HT_{1A}, mediante la técnica descrita inicialmente por Gozkan y col. (Nature, 305,

140-2, 1983) de unión y desplazamiento de radioligando realizado en tejido obtenido de corteza frontal de rata y empleando [³H]-8-OH-DPAT como ligando. Los compuestos estudiados muestran un grado de afinidad por dichos receptores similar al de la molécula de buspirona.

5 Los siguientes ejemplos ofrecen más detalles sobre la invención, sin que ésta quede limitada en modo alguno a los mismos.

Ejemplo 1

10 *Preparación de N-[2-[4-(2-metoxifenil)piperacín-1-il]etil] adamantancarboxamida.*

Se disuelven 1.0 g de l-(2-aminoetil)-4-(2-metoxifenil)piperacina en 20 ml de tetrahidrofurano, adicionándose 2.1 ml de trietilamina. Sobre la disolución se hace gotear, a 0°C, 1.0 g de cloruro de adamantancarbonilo, disueltos en 20 ml de tetrahidrofurano. Finalizada la adición, se deja agitando, a temperatura ambiente, durante una hora, al cabo de la cual se añaden 40 ml. de agua y se extrae con 20 ml. de diclorometano, tres veces. La capa orgánica se separa y se seca con sulfato sódico anhidro. Despues de destilar el disolvente a vacío, se obtienen 1.6 g de un sólido blanco que se purifica por cromatografía en columna, empleando diclorometano/metanol (9/1) como eluyente P.F.: 112-4°C.

20 Ejemplo 2

Preparación de *N-[4-[4-(2-metoxifenil)piperacín-1-il]butil] -2-pirrolcarboxamida*

Se disuelve 1 g de l-(4-aminobutil)-4-(2-metoxifenil)piperacina en 20 ml de diclorometano, adicionando 25 1.5 g de piridina. Se gotean, a 0°, 1,0 g de cloruro de pirrolcarbonilo, disueltos en 20 ml de diclorometano. Se mantiene la agitación una hora, a 20°C, al cabo de la cual se añaden 40 ml de agua, y se extrae, añadiendo 20 ml de diclorometano una vez más. La capa orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina por destilación a vacío. Se obtienen 1.4 g de un sólido que se purifica por cromatografía en columna, utilizando diclorometano/metanol (9/1) como eluyente. P.F.: 173-4°C.

30

35

40

45

50

55

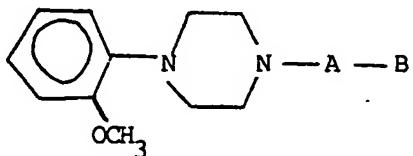
60

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general

5

10



(I)

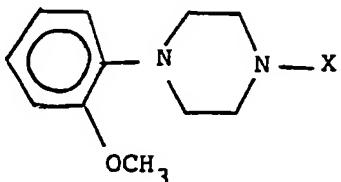
15

en donde A es un grupo -CO-, un grupo -(CH₂)_nHNCO-, con valores de n comprendidos entre dos y cuatro, o un grupo -(CH₂)_nHNCH₂- , con valores de n comprendidos entre dos y cuatro, y B es un grupo arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o bicicloalquilo, sustituidos o no por un halógeno, preferentemente cloro, y/o por un grupo metoxi, metilo y amino, y de sus sales de adición con ácidos farmaceúticamente aceptables, que se caracteriza porque se hace reaccionar una piperacina N-sustituida con un cloruro de ácido, en un disolvente apropiado, como diclorometano, tetrahidrofurano o éter, en presencia de una base como trietilamina, piridina o bicarbonato sódico, durante una hora, a temperatura ambiente.

25 2. Procedimiento según la reivindicación anterior que se caracteriza porque la piperacina N-sustituida tiene por fórmula

30

35



(II)

40 donde X puede ser hidrógeno o un grupo -(CH₂)_nNH₂, con valores de n comprendidos entre dos y cuatro.

3. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores que se caracteriza porque el cloruro de ácido es un cloruro de un ácido benzoico sustituido en una o varias posiciones por un halógeno, preferentemente cloro, un grupo amino o un grupo metoxi, o de un ácido heteroaromático, en el que el heteroátomo puede ser oxígeno, azufre o nitrógeno, formando parte de ciclos con cinco o seis eslabones, sustituidos o no por uno o más grupos metilo, halógeno o fenilo, o de un ácido alcanoico o alquenoico, sustituido por un ciclo heteroaromático o un grupo fenilo, o de un ácido ciclo- o biciclocarboxílico.

45 4. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores que se caracteriza porque los compuestos, en los que A en la fórmula general I es un grupo -(CH₂)_nHNCH₂- se obtienen por reducción, con un agente reductor apropiado, como el hidruro de litio y aluminio, de los compuestos en los que A en la fórmula general I es un grupo -(CH₂)_nHNCO-.

50 5. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque los nuevos derivados de la 2-metoxifenilpiperacina son:

- 55 . N-[2-[4-(2-metoxifenil)piperacín-1-il]etil]-4-amino 5-cloro-2-metoxibenzamida.
- . 1-(2-metoxifenil)-4-(2-tiofencarbonil)piperacina.
- 60 . N-[2-[4-(2-metoxifenil)piperacín-1-il]etil]-3-tiofencarboxamida.
- . N-[2-[4-(2-metoxifenil)piperacín-1-il]etil]fenilacetamida.

- . N-[2-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]etil]-2,4-diclorobenzamida.
- . 1-(2-metoxifenil)-4-(3-tiofencarbonil)piperacina.
- 5 . 1-(5-metil-2-tiofencarbonil)-4-(2-metoxifenil)piperacina.
- . N-[2-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]etil]-5-metil-2 -tiofencarboxamida.
- 10 . 1-(3-cloro-2-tiofencarbonil)-4-(2-metoxifenil)piperacina.
- . 1-(3-metil-2-tiofencarbonil)-4-(2-metoxifenil)piperacina.
- . 1-benzoil-4-(2-metoxifenil)piperacina.
- 15 . 1-(2,4-diclorobenzoil)-4-(2-metoxifenil)piperacina.
- . N-[2-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]etil]-3-metil-2 -tiofencarboxamida.
- 20 . N-[2-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]etil]-2-pirrolcarboxamida.
- . N-[2-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]etil]-3-indolcarboxamida.
- . N-[2-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]etil]-3-tiofenacetamida.
- 25 . N-[3-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]propil]-3-indolcarboxamida.
- . N-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]butil]-3-piridincarboxamida.
- 30 . N-[3-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]propil]-2-pirrolcarboxamida.
- . N-[4-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]butil]-2-pirrolcarboxamida.
- . N-[3-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]propil]-3-piridincarboxamida.
- 35 . 1-(3-indolcarbonil)-4-(2-metoxifenil)piperacina.
- . N-[4-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]butil]-3-indolcarboxamida.
- 40 . N-[4-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]butil]-2,4-diclorobenzamida.
- . 1-(3-indolmetil)-4-(2-metoxifenil)piperacina.
- . N-[4-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]butil]-2-tiofencarboxamida.
- 45 . N-[4-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]butil]-3-metil-2 -tiofencarboxamida.
- . N-[4-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]butil]-3-cloro-2 -tiofencarboxamida.
- 50 . N-[4-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]butil]-3-metoxi -2-tiofencarboxamida.
- . N-[4-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]butil]fenilacetamida
- . N-[4-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]butil]-2-furancarboxamida.
- 55 . N-[4-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]butil]-3-tiofenacetamida.
- . N-[4-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]butil]-5-metil-2 -tiofencarboxamida.
- 60 . N-[4-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]butil]-3-tiofencarboxamida.
- . N-[2-[4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]etil]-5-benzimidazol -carboxamida.

- . l-(2-metoxifenil)-4-[2-(2-pirrolmetilamino)etil]piperacina
- . l-(2-metoxifenil)-4-[2-(3-metil-2-tiofenmetilamino)etil]piperacina.
- 5 . N-[2-[4-(2-metoxifenil)piperacin-l-il]etil]-l-metil-2 -pirrolcarboxamida.
- . N-[2-[4-(2-metoxifenil)piperacin-l-il]etil]-cis-biciclo-[3,3,0] octan-2-carboxamida.
- 10 . N-[4-[4-(2-metoxifenil)piperacin-l-il]butil]-2-indolcarboxamida.
- . N-[4-[4-(2-metoxifenil)piperacin-l-il]butil]-2-norbornan -carboxamida.
- . N-[4-[4-(2-metoxifenil)piperacin-l-il]butil]-5-norbornen -2-carboxamida.
- 15 . N-[2-[4-[4-(2-metoxifenil)piperacin-l-il]etil]ciclopentan -carboxamida.
- . N-[4-[4-(2-metoxifenil)piperacin-l-il]butil]ciclopentancarboxamida.
- 20 . N-[4-[4-(2-metoxifenil)piperacin-l-il]butil]adamantancarboxamida.
- . N-[2-[4-(2-metoxifenil)piperacin-l-il]etil]-2-norbornancarboxamida.
- . N-[2-[4-(2-metoxifenil)piperacin-l-il]etil]-5-norbornen -2-carboxamida.

25

30

35

40

45

50

55

60